

actif. On filtre et neutralise le filtrat au besoin à pH 4–5 par de l'acétate de sodium (afin d'éviter l'hydrolyse du monoester). On ajoute 1 vol. d'acétone; il se sépare un produit huileux. On décante la phase aquo-acétonique qu'on évapore à sec sous vide. Le résidu est repris par du méthanol bouillant anhydre, et l'extrait, filtré. Le premier produit huileux est dissout dans le filtrat méthanologique, puis on évapore le tout à sec sous vide. Le résidu est repris par du méthanol anhydre, on ajoute de l'acétone; il se forme un produit pâteux; on décante la solution organique, traite le résidu 2 à 3 fois avec de l'acétone en décantant chaque fois, puis on le dissout à nouveau dans le méthanol. On évapore la solution à sec sous vide (pour entraîner l'eau encore présente), reprend le résidu par du méthanol et ajoute de l'acétone. Le produit toujours pâteux est traité encore 3 fois de la même manière. Finalement, on reprend à l'acétone le résidu de l'évaporation de la dernière solution méthanologique, ce qui laisse déposer un précipité de 1,0 g (25%) de monoester (triméthylammonio-4-butyl)-sulfurique pur (exempt d'ions sulfate), F. 282–283°.

$C_7H_{17}O_4NS$	Calc.	C 39,97	H 8,21	N 6,63	S 15,1%
(211)	Tr.	,, 39,97	,, 8,21	,, 6,71	,, 14,0%

Des prises de ce produit, chauffées à 100°, libèrent resp. 6% env. d'ions sulfate au bout de 3 min. en milieu NaOH 0,2N, 12% env. au bout de 2 min en milieu NaOH 1N, et la presque totalité au bout de 5 min en milieu NaOH 2N. Ces chiffres montrent que la vitesse de scission du groupement ester sulfurique augmente rapidement avec l'augmentation de la concentration en ions OH⁻; cette relation est donc toujours du même type chez tous les monoesters sulfuriques à fonction ammonium quaternaire étudiés jusqu'à présent.

SUMMARY

4-Trimethylammonio-butyl hydrogen sulfate, heated at 185°C under reduced pressure, yields 4-trimethylammonio-butylsulfuric monoester. The rate of scission of this ester in alkaline medium grows with the concentration of the OH⁻ ions.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. CHERBULIEZ, O. ESPEJO, S. JACCARD & J. RABINOWITZ, *Helv.* **49**, 1741 (1966).
 [2] J. RABINOWITZ, S. JACCARD, C. MOGHISSI & M. VERDAN, *Chimia* **20**, 20 (1966).
 [3] A. KALUSZINER & A. B. GALUN, *J. org. Chemistry* **26**, 3536 (1961).

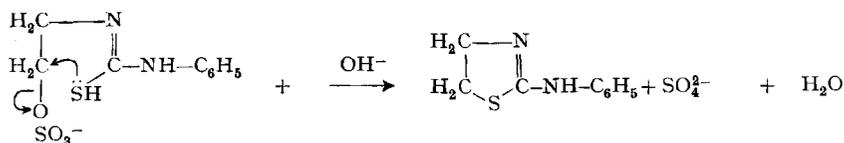
234. Recherches sur la formation et la transformation des esters LXVII¹⁾ Note sur la scission des acides ω -(N-phénylthiocarbamylamino)- alcoyl-sulfuriques à divers pH

par Emile Cherbulez, H. Jindra et J. Rabinowitz

(15 VII 66)

On peut préparer les N-phénylthiocarbamylamino-alcoylsulfates sodiques $C_6H_5NH-CS-NH-R-OSO_3Na$ en traitant les acides aminoalcoyl-sulfuriques correspondants par des quantités équimoléculaires d'isothiocyanate de phényle et de NaOH, sauf dans le cas de l'acide colaminesulfurique où le dérivé N-phénylthiocarbamylé se cyclise, dans le milieu réactionnel déjà, en une thiazoline [2]:

¹⁾ LXVI^e communication, v. [1].



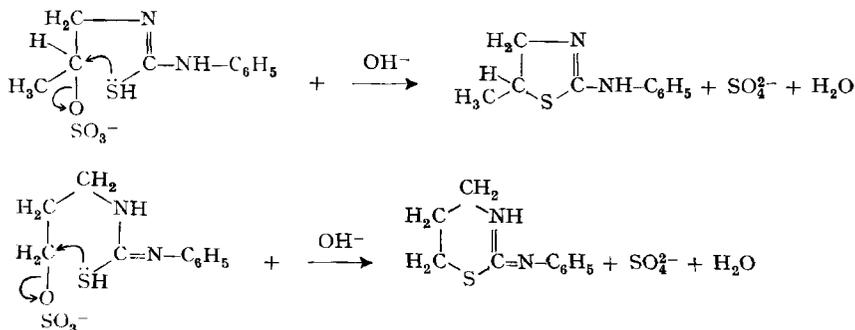
Dans le cas de l'acide amino-1-propyl-2-sulfurique $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OSO}_3\text{H}$, le dérivé N-phénylthiocarbamylé intermédiaire se cyclise beaucoup plus lentement dans le milieu réactionnel, ce qui permet de l'isoler (comme sel sodique) et d'étudier son comportement.

En prenant ce dérivé isopropylique comme représentant des acides $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CS}-\text{R}-\text{OSO}_3\text{H}$ avec une chaîne de deux atomes de carbone dans $\text{R} = (\text{CH}_2)_n$, nous avons étudié les vitesses de scission en milieu aqueux à divers pH, avec n variant de 2 à 6 et les composés avec $n = 3$ à 6 possédant une chaîne non substituée.

Nous avons effectué ces scissions en solution 0,1M en ester (une exception: 0,05M en ester avec $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ à cause de la faible solubilité de ce dérivé), à 100° et dans des milieux variant entre $\text{HCl } 2\text{N}$ et $\text{NaOH } 2\text{N}$. Dans ces conditions, la scission de la fonction monoester sulfurique se fait toujours approximativement selon une cinétique du 1er ordre. Dans le tableau, nous indiquons les temps de demi-scission ($t_{1/2}$, en h) et les constantes de vitesse de scission k (h^{-1}) des 5 dérivés ω -(N-phénylthiocarbamylamino)-alcoyl-sulfuriques étudiés dans ces divers milieux.

Pour suivre la vitesse de scission de la fonction monoester sulfurique, nous avons prélevé à des temps déterminés des prises de 2 ml. Le cas échéant, on acidule la prise, puis on ajoute 2 ml de BaCl_2 0,1M et titre l'excès d'ions baryum au Complexon III avec le pourpre de phtaléine comme indicateur. Une consommation de 2 ml de BaCl_2 0,1M correspond à une scission totale de la fonction monoester sulfurique de la prise.

Il résulte du tableau que la fonction monoester sulfurique est très rapidement scindée à tous les pH pour les composés où $n = 2$ et 3, et cela même en milieu neutre ou alcalin, milieux dans lesquels la fonction monoester sulfurique est généralement stable. Comme on pouvait s'y attendre, cette grande labilité provient d'une réaction intramoléculaire: attaque d'un doublet libre du S sur le C porteur de la liaison monoester sulfurique avec élimination d'ion sulfate (qui est un excellent groupe partant) et formation resp. d'une méthyl-5-thiazoline (à partir du dérivé à chaîne isopropylique) et d'une tétrahydrothiazine (à partir du dérivé à chaîne propylique), transformations que nous formulons ici pour la réaction en milieu alcalin:



Temps de demi-scission $t_{1/2}$ (en h) et constantes de vitesse de scission k (en h^{-1}) de quelques acides N-phénylthiocarbamylamino-alcoyl-sulfuriques en solution aqueuse 0,1M en ester, à 100° et à divers pH

C ₆ H ₅ -NH-CS-NH-R-OSO ₃ H	Milieu									
	HCl								H ₂ O ^{b)}	
	2N		1N		0,5N		0,2N		$t_{1/2}$	k
R =	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k
CH ₂ -CH(CH ₃) ^{a)}			0,071	9,8	0,10	7,4	0,25	2,8	0,28	2,5
(CH ₂) ₃ ^{c)}	0,038	18,2	0,058	12	0,085	8,1	0,11	6,2	0,17	4,1
(CH ₂) ₄			0,87	0,80	1,6	0,4			7,3	0,1
(CH ₂) ₅	0,70	1,0	1,45	0,48	3,2	0,2			88	0,008
(CH ₂) ₆			1,2	0,58						

C ₆ H ₅ -NH-CS-NH-R-OSO ₃ H	Milieu							
	NaOH							
	0,2N		0,5N		1N		2N	
R =	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k	$t_{1/2}$	k
CH ₂ -CH(CH ₃) ^{a)}	0,11	6,0			0,06	12		
(CH ₂) ₃ ^{c)}				<0,01 ^{c)} >70		<0,01 ^{c)} >70		
(CH ₂) ₄				0,18 ^{d)}	3,9	0,16 ^{d)}	4,3	
(CH ₂) ₅	14,3	0,049		5,6	0,12	4,9	0,14	3,3
(CH ₂) ₆						10,5	0,07	

a) Scissions faites ici en solutions 0,05 M en ester, à cause de sa faible solubilité. – A tous les pH on isole après la scission la phénylamino-2-méthyl-5-thiazoline F. 116° (F. du mél.: 115–117°).

b) Solutions des sels sodiques, pH initial = 7; au cours de la scission, le pH baisse, mais entre pH 7 et pH 5,8 la variation de la vitesse de scission est faible, ce qui permet une extrapolation de $t_{1/2}$ (et de k) au temps zéro.

c) A tous les pH, on isole après la scission la phénylimino-2-tétrahydrothiazine, F. 124–125° (F. du mél.: 123–125°).

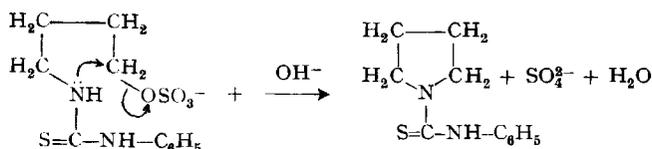
d) Après la scission en milieu alcalin uniquement, on isole la N-phénylthiocarbamyl-pyrrolidine, F. 147–148° (F. du mél.: 145–147°). Spectre de RMN. (solvant: CDCl₃ + CCl₄; référence interne: tétraméthylsilane): H₂C-2 et H₂C-5 (4 H) δ = 3,6 ppm, J = 6,5 cps (triplet structuré); H₂C-3 et H₂C-4 (4 H) δ = 1,9 ppm, J = 6,5 cps (triplet structuré); 5 H aromatiques δ = 7,25 ppm; NH δ = 7,2 ppm.

En milieu acide, on obtient les sels de ces bases; il suffit d'alcaliniser les solutions à la fin pour libérer les bases.

Effectivement, nous avons isolé à tous les pH étudiés resp. la méthyl-5-phénylamino-2-thiazoline et la phénylimino-2-tétrahydrothiazine, identiques (F. du mélange) à des produits authentiques obtenus par la voie classique, c'est-à-dire par réaction entre l'isothiocyanate de phényle et l'isopropanolamine [3] ou l'amino-3-propanol-1 [4] respectivement, suivie de cyclisation de la thio-urée obtenue, en milieu acide. Dans le cas des composés pentagonaux de ce type, la double liaison C=N est de préférence endocyclique (thiazoline) comme nous pensons l'avoir montré à l'aide des spectres de RMN. de composés thiazoliniques et thiazolidiniques [2]. Dans le cas des composés hexagonaux nous pensons qu'elle est de préférence exocyclique (tétrahydrothiazine), comme nous le montrerons dans un prochain mémoire, de nouveau à l'aide des spectres de RMN. de dérivés tétrahydro- et dihydro-thiaziniques.

Nous avons rappelé plus haut que la vitesse de cyclisation du dérivé phénylthio-carbamylé de l'acide colaminesulfurique est si grande qu'on n'arrive pas à isoler la thio-urée substituée intermédiaire. Il est intéressant de noter que pour les deux dérivés de ce type avec $n = 2$ ou 3, étudiés ici, la vitesse de libération de l'ion sulfate en milieu alcalin est de 2000 à 20000 fois supérieure à celle de la scission d'un acide alcoyl-sulfurique (p. ex. éthylsulfurique).

Dans le cas du composé avec $n = 4$, on observe de nouveau une grande labilité en milieu alcalin (comparable à celle de l'acide amino-4-butyl-sulfurique); mais ici l'attaque nucléophile se fait par le doublet libre de l'azote (et non du soufre) sur le C porteur de la liaison monoester sulfurique, comme le montre la formation d'une pyrrolidine substituée au cours de cette scission:



En effet, la thio-urée isolée est identique (F. du mélange) à la N-phénylthio-carbamyl-pyrrolidine que nous avons obtenue par action de l'isothiocyanate de phényle sur la pyrrolidine [5].

La formation du cycle pentagonal est donc favorisée, comme prévu, par rapport à celle d'un cycle heptagonal qui pourrait se former par l'attaque d'un doublet libre soit du soufre soit du deuxième atome d'azote, toujours sur le même atome de carbone.

En milieu acide, l'ester avec $n = 4$ se comporte comme tous les monoesters alcoyl-sulfuriques ou aminoalcoylsulfuriques. En milieu aqueux voisin de la neutralité, le N-phénylthiocarbamylamino-4-butyl-sulfate de sodium est scindé, contrairement au monoester amino-4-butyl-sulfurique (sel interne). Ici, nous n'avons pas élucidé le mécanisme; la libération d'une fonction acide se traduit par un abaissement du pH. Une solution de pH 7 p. ex. voit son pH tomber à 5,8 après une scission d'environ 65% de la fonction monoester sulfurique.

Dans le cas des dérivés avec $n = 5$ et $n = 6$, on note en milieu acide et neutre des labilités comparables à celles des monoester alcoylsulfuriques ou aminoalcoyl-sulfuriques avec des chaînes carboniques de même longueur. En milieu alcalin, les dérivés avec $n = 5$ ou 6 sont relativement peu labiles: le dérivé avec $n = 5$ est scindé plus lentement ($t_{1/2} = 4,9$ h en milieu NaOH 1N) que l'acide amino-5-pentyl-sulfurique ($t_{1/2} = 0,33$ h) [6], et nous n'avons pas réussi à isoler ici des produits de scission organiques purs; le dérivé avec $n = 6$ est un peu plus labile ($t_{1/2} = 10,5$ h toujours dans les mêmes conditions) que l'acide amino-6-hexyl-sulfurique ($t_{1/2} = 90$ h) [6], et là non plus nous n'avons pu isoler un produit organique de scission défini. Ceci n'exclut nullement une réaction intramoléculaire avec formation de dérivés resp. de la pipéridine et de la perhydroazépine; il se peut en effet que ces derniers produits soient scindés à leur tour au cours du traitement alcalin qui dure 30 à 1000 fois plus longtemps que dans les cas où $n = 4, 3$ ou 2.

Les auteurs remercient sincèrement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide accordée pour ce travail, et le Dr B. WILLHALM (FIRMENICH & CIE, Genève), du spectre de RMN.

SUMMARY

In aqueous solutions at 100°C varying from HCl 2N to NaOH 2N, N-phenylthiocarbamoyl derivatives of aminoalkylsulfuric monoesters $C_6H_5NH-CS-R-OSO_3H$ are split in the following ways:

(a) With $R = -CH_2-CH(CH_3)-$ or $-(CH_2)_3-$ the scission of the monoester group is very rapid in the whole pH-range studied, especially in alkaline medium; the resulting cyclic products, 5-methyl-2-phenylamino-thiazoline and 2-phenylimino-tetrahydrothiazine respectively, formed by nucleophilic attack of an unshared pair of the S atom on the C bearing the monoester group, have been isolated and identified.

(b) With $R = -(CH_2)_4-$, the rate of the scission in alkaline or neutral medium is very much higher than that of an alkylsulfuric monoester; in these media a cyclic product is also formed (this time by nucleophilic attack of the unshared pair of the thiocarbamoylated N atom on the C bearing the monoester function) which has been isolated after alkaline scission, and identified as N-phenylcarbamoyl-pyrrolidine. In acid medium, no special influence of the phenylthiocarbamoyl group is observed.

(c) With $R = -(CH_2)_5-$ or $-(CH_2)_6-$, the rate of the scission in alkaline medium is 30 to 1000 times lower than in the previous cases; no pure organic scission products have been isolated. In acid or neutral medium, these two esters behave like usual alkylsulfuric acids.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LXVI^e communication: E. CHERBULIEZ, S. JACCARD, R. MOUZENIDOU & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 1950 (1966).
- [2] E. CHERBULIEZ, BR. BAEHLER, S. JACCARD, H. JINDRA, G. WEBER, G. WYSS & J. RABINOWITZ, *Helv.* 49, 807 (1966).
- [3] A. E. DIXON & J. TAYLOR, *J. chem. Soc.* 93, 25 (1908).
- [4] M. TISLER, *Arch. Pharmaz.* 293, 621 (1960).
- [5] J. SCHLINCK, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 32, 955 (1899).
- [6] E. CHERBULIEZ, SL. COLAK-ANTIC & J. RABINOWITZ, *Arch. Sci.* 18, 282 (1965).

EUROPEAN ATOMIC ENERGY COMMUNITY

SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE ON METHODS OF PREPARING AND STORING
OF LABELLED MOLECULES

Brussels, 28 November–3 December 1966

Due to unforeseen reasons, this Conference has been postponed (it had been scheduled 6–11 June, see *Helv.* 48, fasc. 7, last page), and will take place at the following date:

28 November–3 December 1966